*APPY*1™ Test Kit - Deutsch



Verwendungszweck

Der *APPY*1 Test ist ein qualitativer in-vitro-diagnostischer multivariater Index-Assay (IVDMIA), der unterstützend bei der Identifizierung von Patienten verwendet wird, die einem niedrigen Risiko einer akuten Appendizitis ausgesetzt sind. Der *APPY*1 Test misst die Konzentrationen des myeloidverwandten Proteinheterokomplexes MRP 8/14 (Calprotectin) und des C-reaktiven Proteins (CRP) in EDTA-Plasma mit einem Lateral Flow-Immunoassay. Die quantitativen Konzentrationen von MRP 8/14 und CRP werden dann, zusätzlich zu einem unabhängig bestimmten WBC-Wert (Leukozyten), mit einem vorprogrammierten speziellen Algorithmus ermittelt, um ein *APPY*1 Testergebnis zu erhalten.

Indikationen für die Verwendung

Der *APPY*1 Test ist für die Verwendung bei Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter von 2 bis 20 Jahren bestimmt, die abdominale Schmerzen und andere körperliche und klinische Zeichen und Symptome aufweisen, die auf eine akute Appendizitis hinweisen.

Nur für den professionellen Gebrauch

Zusammenfassung und Erklärung

Die Diagnostizierung bei Patienten mit abdominalen Schmerzen bleibt eines der häufigsten und kompliziertesten Probleme in der Notfallmedizin. Mehr als 22,2 Millionen Patienten suchten 2010 in Europa und den USA eine Notaufnahme mit dem Leitsymptom Bauchschmerzen auf.[1,2]

Appendizitis weist bei Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter von 10 bis 19 Jahren die höchste Inzidenz auf,[3] die Diagnose einer Appendizitis bei diesen Patienten erweist sich jedoch weiterhin als kompliziert, da Kinder eine breite Palette an atypischen klinischen Zeichen aufweisen.[4] Bis zu 50 % der Kleinkinder und jungen Kinder mit AA können atypische Zeichen und Symptome aufweisen,[5] was die Diagnose hinauszögern und zu lebensbedrohlichen Komplikationen wie Blinddarmdurchbruch, abdominalem Abszess, Peritonitis, Sepsis und Schock führen kann. Deshalb ist es wichtig, Diagnosewerkzeuge zu identifizieren, die eine objektive, zeitnahe und akkurate Diagnose und Risikostratifizierung von Patienten mit vermuteter akuter Appendizitis (AA) erleichtern.

Gegenwärtig ist die Möglichkeit einer akkuraten Diagnose von Appendizitis auf die Sammlung körperlicher und klinischer Zeichen und Symptome und verschiedene Diagnosemethoden beschränkt. Es wurden zahlreiche klinische Prognosewerkzeuge unter Verwendung der klassischen Symptome als Datenpunkte entwickelt, um die Diagnose von Appendizitis zu erleichtern. Die Leistungsfähigkeit dieser Bewertungssysteme ist inkonsistent und hoch variabel.[5,6] Des Weiteren werden diese Systeme nicht routinemäßig auf Notfallstationen verwendet.[7] Der WBC-Wert wird routinemäßig ermittelt, weist jedoch einen beschränkten Nutzen als einzelner Marker auf, selbst in Kombination mit den Zeichen und Symptomen einer vermuteten AA.[8] Je nach der anfänglichen Risikoeinschätzung des Patienten durch den Arzt kann die diagnostische Bildgebung, einschließlich abdominalen Ultraschalls (US) oder Computertomographie (CT) mit oder ohne Kontrast, in Fällen, in denen das klinische Bild zweifelhaft ist und mehr Informationen nötig sind, angewandt werden. Obwohl eine CT die genaue Diagnose einer akuten Appendizitis erlaubt, wenn der Appendix deutlich zu erkennen ist, birgt sie das signifikante Risiko einer erhöhten Strahlenbelastung, so dass die Nachfrage nach weniger gesundheitsschädlichen Testverfahren gestiegen ist.[9-12] Kürzlich veröffentlichte Berichte zeigen, dass die Durchführung einer CT bei der Kinderpopulation einen Höhepunkt erreicht hat; die Bedenken hinsichtlich einer CT-Exposition vor allem junger Patienten haben sich jedoch nicht verringert.[12,13]

Die Kombination aus drei Biomarkern in dem *APPY*1 Test, eher als die Verwendung eines einzelnen Markers, verbessert die Fähigkeit, Patienten mit einem niedrigen Risiko zu identifizieren.[7] Der *APPY*1 Test bietet in Verbindung mit körperlichen und klinischen Befunden zusätzliche objektive Informationen, die bei der Risikostratifizierung von Patienten mit abdominalen Schmerzen, die auf eine akute Appendizitis hindeuten, eine Orientierung bei der klinischen Entscheidungsfindung bieten. Patienten, bei denen mithilfe des *APPY*1 Tests ein niedriges Risiko identifiziert wurde, können einer konservativeren Behandlung unterzogen werden, z. B. mit sehr wenigen oder keinen zusätzlichen Untersuchungen oder Bildgebungsverfahren, nur mittels Beobachtung oder einer früheren Entlassung.

Testprinzipien

Das *APPY*1 System besteht aus dem *APPY*Reader™-Instrument (dem Reader), einer *APPY*1 Testkassette für die einmalige Verwendung, einem Einwegfläschchen mit Verdünnungspuffer und einem Einwegfläschchen mit lyophilisierten Antikörpern, die mit fluoreszenzmarkierten Mikropartikeln konjugiert sind. Das Testverfahren erfordert die Zugabe von Patientenplasma zu dem Verdünnungspuffer, gefolgt von der Rekonstitution des lyophilisierten Konjugats mit dem verdünnten Plasma/Puffer. In der verdünnten Patientenprobe vorhandene MRP 8/14- und CRP-Komplexe werden durch das rekonstituierte Antikörperkonjugat gebunden. Ein Aliquot dieser Mischung wird dann auf die

Testkassette aufgebracht, wo die nun fluoreszenzmarkierten MRP 8/14- und CRP-Komplexe an die entsprechenden Fangzonen-Antikörper an der Nitrocellulosemembran binden. Die Testkassette wird sofort in den Reader eingeführt, der die Konzentration jedes in der Probe vorhandenen Analyts basierend auf der Fluoreszenzintensität jeder Teststreifen-Fangzone misst. Die Konzentration von in der Probe vorhandenem MRP 8/14 und CRP wird basierend auf vorprogrammierten Kalibrierungskurven auf RFID-Etiketten, die in jeder einzelnen Testkassette eingebettet sind, berechnet. Die Konzentrationen der beiden Marker, in Kombination mit den WBC-Werten, die mit einem klinischen Hämatologie-Analysegerät ermittelt und in den entsprechenden Reader eingegeben werden, werden zur Ermittlung des *APPY*1-Testergebnisses des Patienten mithilfe eines vorprogrammierten speziellen Algorithmus verwendet. Das *APPY*1 System enthält auch elektronische (trockene) und prozedurale (flüssige) Qualitätskontrollen zur Gewährleistung der Integrität der Ergebnisse. Die für die Probenverarbeitung und das Testen erforderliche Gesamtdauer beträgt etwa 20 Minuten.

MRP 8/14 (auch bekannt als S100A8/A9 oder Calprotectin) ist ein Calcium-bindender Proteinkomplex, der im Zytoplasma von Neutrophilen vorliegt und mit nicht-spezifischen akuten Entzündungserkrankungen assoziiert wird. MRP 8/14 erwies sich als in erhöhter Konzentration im Appendixgewebe und dem peripheren Blut von Patienten mit akuter Appendizitis vorliegend.[15-18]

C-reaktives Protein (CRP) wird von der Leber produziert und wird mit Entzündungen assoziiert. CRP ist ein Akute-Phase-Protein, das bei verschiedenen Krankheiten und Beschwerden mit nicht-spezifischer Entzündung in erhöhter Konzentration vorliegt. Erhöhte CRP-Konzentrationen im peripheren Blut korrelieren mit akuter Appendizitis.[19-21] Die analytischen Leistungsmerkmale des *APPY*1 Test CRP-Assay sind konsistent mit denen eines hochsensitiven CRP-Assay (hsCRP), wie im Folgenden beschrieben.

Eine erhöhte Gesamt-WBC-Zahl wird mit akuter Appendizitis assoziiert, wenn die Symptome 24 Stunden oder länger vorliegen.[22] Leukozytose ist nicht-spezifisch für akute Appendizitis, wie auch bei verschiedenen anderen infektiösen und entzündlichen Erkrankungen beobachtet wird. Studien legen nahe, dass bei einer normalen WBC-Zahl in Verbindung mit niedrigen Konzentrationen von MRP 8/14 und CRP und anderen Biomarkern die Wahrscheinlichkeit einer akuten Appendizitis geringer ist.[18]

Reagenzien und Materialien

- *APPY*1 Test Kit, 25 Tests — REF F10000
  - » *APPY*1 Test Kassette, im Beutel, x 25
    - Nitrocellulose-Membran, versehen mit für CRP und MRP 8/14 spezifischen monoklonalen Antikörpern, und ein polyklonaler Ziegen-Anti-Huhn-IgY als interne Kontrolle.
  - » *APPY*1 Testpuffer, 990 µl, x 25
  - » *APPY*1 Testkonjugat, lyophilisierte Platte, x 25
  - » Gebrauchsanweisung, x 1

Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

- *APPY*Reader Kit — REF F10008
- *APPY*Reader QC Kassette, im Beutel, x 1 — REF F10004
- *APPY*1 Control Kit, 10 Fläschchen — REF F10005
  - » *APPY*1 Kontrollstufe 1, 40 µl, x 5
  - » *APPY*1 Kontrollstufe 2, 40 µl, x 5
- Zentrifuge für die Plasmaaufbereitung, Festwinkelrotor ≥ 45 Grad oder Ausschwingrotor, der 1.300 x g ± 100 (Relative Zentrifugalkraft, RCF) erreichen kann
- Kalibrierte Mikropipetten und Einweg-Mikropipettenspitzen zum Dispensieren von 10 µl, 70 µl und 150 µl
- Vortex-Mischer
- Minizentrifuge (zum Pulszentrifugieren von Kontrollen, falls nötig)
- Persönliche Schutzausrüstung und Entsorgungsbehälter für biogefährlichen Abfall

Lagerung und Stabilität

- Nach Erhalt ist das *APPY*1 Test Kit bei 2 - 8 °C (36,5 - 46,4 °F) und vor direktem Licht geschützt zu lagern. Die Kit-Komponenten sind in der ungeöffneten Originalverpackung aufzubewahren, bis sie gebraucht werden. Das *APPY*1 Test Kit ist bei empfehlungsgemäßer Lagerung bis zum auf dem Behälter des Kits und den Testkomponenten aufgedruckten Verfallsdatum stabil.
- Die *APPY*Reader Qualitätskontroll- (QC-) Kassette wird bis zur ersten Verwendung bei 15 - 30 °C (59 - 86 °F) ungeöffnet in der Originalverpackung gelagert. Die QC Kassette kann wiederverwendet werden und ist sofort nach Gebrauch in dem Originalbeutel zu versiegeln. **Nicht entsorgen. Vor direkter Lichteinstrahlung schützen.**
- Das *APPY*1 Control Kit wird in seiner Originalverpackung bei ≤ -20 °C (-4 °F) gelagert. **Nicht in einem frostfreien Kühlgerät lagern.** Es sollte nur die erforderliche Anzahl an Kontrollfläschchen direkt vor Gebrauch aufgetaut und nach dem Testen entsorgt werden. **Die *APPY*1 Kontrolle 1- und Kontrolle 2-Fläschchen dürfen nach dem Auftauen nicht wieder eingefroren werden.**

Vorsichtsmaßnahmen

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

- Nur für den professionellen Gebrauch.
- Jede Testkassette ist nur für den Einmalgebrauch mit einer Patientenprobe vorgesehen. Die Testkassetten dürfen nicht wiederverwendet werden.
- **Vermischen Sie nicht die Komponenten aus verschiedenen Testkit-Chargen, da die Komponenten einer jeden Kit-Charge aufeinander abgestimmt sind, um eine optimale Leistung zu erzielen.**
- Nehmen Sie die Testkassetten erst aus ihrem Beutel, wenn Sie sie brauchen. Nehmen Sie das Testkonjugat erst aus der Kit-Verpackung, wenn Sie es brauchen.
- Bewahren Sie die *APPY*Reader QC Kassette zwischen den Verwendungen in ihrem lichtgeschützten, wiederversiegelbaren Originalbeutel auf. Legen Sie die QC Kassette nach jeder Verwendung wieder in den wiederversiegelbaren Originalbeutel. Nicht entsorgen.
- Verwenden Sie keine aufgetauten oder wieder eingefrorenen *APPY*1 Kontrollfläschchen.
- Durchstechen oder beschädigen Sie die Testkassette nicht während der Handhabung vor dem Gebrauch. Entsorgen Sie durchstochene oder beschädigte Testkassetten und verwenden Sie eine neue Testkassette.
- Verwenden Sie die Komponenten des Kits nicht nach Ablauf des auf dem Behälter des Kits und den Komponentenetiketts aufgedruckten Verfallsdatums.
- Wenn die Testprobe in den Proben-Port der Testkassette geladen ist, schließen Sie die Kassettenlade sofort, um den Testlauf zu beginnen. Eine Verzögerung kann zu einem ungültigen Testergebnis führen.
- Ein bestätigter WBC-Wert eines Patienten muss innerhalb von 90 Minuten nach Beginn des Testlaufs eingegeben werden, um ein gültiges Ergebnis zu erzielen.
- Alle Materialien, die mit menschlichem Blut oder seinen Derivaten in Kontakt gekommen sind, sind als biogefährlicher Abfall zu entsorgen.
- Das *APPY*1 Control Kit enthält Derivate von gepooltem menschlichem Quellplasma. Jede einzelne Spendereinheit wurde mittels von der FDA zugelassener Methoden getestet und für negativ befunden auf HBsAg, HCV, HIV-1, HIV-2, HIV-1Ag, HIV-1-NAT, ALT und Syphilis. Da keine Testmethode mit Gewissheit ausschließen kann, dass infektiöse Stoffe vorliegen, sind diese Reagenzien als potenziell infektiöses menschliches Plasma zu behandeln. Die Beachtung der allgemeinen Vorsichtsmaßnahmen und der Sicherheitsregeln für blutübertragbare Pathogene wird empfohlen. Jedes Labor sollte seine eigenen etablierten Richtlinien für die Sicherheitspraktiken im Labor befolgen.
- Der Testpuffer enthält 0,095 % Natriumazid als Konservierungsmittel. Bei Hautkontakt mit reichlich Wasser spülen. Natriumazid kann mit Blei und/oder Kupfer reagieren und explosive Metallazide bilden; nach der Entsorgung mit reichlich Wasser spülen.
- Alle Patientenproben sollten als potenziell krankheitsübertragend gehandhabt werden. Die Beachtung der allgemeinen Vorsichtsmaßnahmen und der Sicherheitsregeln für blutübertragbare Pathogene wird empfohlen. Jedes Labor sollte seine eigenen etablierten Richtlinien für die Sicherheitspraktiken im Labor befolgen.

Probenentnahme und Lagerung

Das Patientenblut sollte über eine routinemäßige Venenpunktion oder einen gelegten IV-Schlauch (mit Spülung) in ein K2-EDTA (lavendelfarbene Spitze) Röhrchen mit 1,8 mg EDTA/cc von Blut entnommen werden. Zentrifugieren Sie das Röhrchen nach der Blutentnahme 10 Minuten lang bei 1300 x g ± 100 (RCF) bei Raumtemperatur. **Die Zentrifugierung muss innerhalb einer (1) Stunde nach der Probenentnahme erfolgen.** Die Zentrifuge muss entweder einen festen Rotorwinkel von mehr als 45 Grad oder einen Ausschwingrotor haben. Ziehen Sie zur Umwandlung von RPM in RCF das Benutzerhandbuch für das jeweilige Zentrifugenmodell zu Rate oder wenden Sie sich an den Technischen Support von Venaxis®.

Testverfahren

Installation des Readers

- Führen Sie die Installation des *APPY*Reader so durch, wie es im Benutzerhandbuch und/oder in der Inbetriebnahmeanleitung steht.
- Melden Sie sich beim Reader mit Ihrer zugewiesenen Operator-ID an.
- Warten Sie mindestens 10 Minuten lang, bis das Gerät Betriebstemperatur erreicht hat, bevor Sie Patientenproben testen.

Vorbereitung der Qualitätskontrollen (QC) und Testreagenzien

- Wenn Sie eine Flüssig-QC durchführen, nehmen Sie die erforderliche Anzahl an Kontrolle 1- und Kontrolle 2-Fläschchen aus dem bei ≤ -20 °C gelagerten *APPY*1 Control Kit. Tauen Sie sie bei Umgebungstemperatur auf, während der Reader Betriebstemperatur erreicht. Mehr Informationen finden Sie in der Gebrauchsanweisung des *APPY*1 Control Kit.
- Entnehmen Sie so viele Testkassetten, Testpufferfläschchen und Testkonjugatfläschchen aus dem bei 2-8 °C gelagerten *APPY*1 Test Kit, wie zum Durchführen aller Tests (QC und Patientenproben) erforderlich ist. Lassen Sie die Komponenten Raumtemperatur erreichen, während der Reader warmläuft.

Durchlauf mit der QC Kassette

- Machen Sie dies an jedem Tag, an dem Sie Patientenproben testen und/oder vor dem Durchlauf von Kontrollen 1 und 2. Die Patientenproben können nur untersucht werden, wenn die QC Kassette innerhalb der vorangegangenen 24 Stunden ein positives (PASS, BESTANDEN) Ergebnis aufweist.
- **WICHTIG: Vermeiden Sie Lichtexposition, um die erwartete Nutzungsdauer der QC Kassette aufrechtzuerhalten. Lagern Sie die QC Kassette in ihrem wiederversiegelten Originalfolienbeutel sofort nach jedem Gebrauch. Entsorgen Sie die QC Kassette erst nach Ablauf des Verfallsdatums.**
- Mehr Informationen finden Sie in der Gebrauchsanweisung der *APPY*Reader QC Kassette.

1. Melden Sie sich als Operator an oder wechseln Sie in den Operatormodus.
2. Drücken Sie zur Anzeige des Bildschirms **Main Menu (Hauptmenü).**
3. Heben Sie mittels und **Maintenance (Wartung)** hervor und drücken Sie **Select (Auswählen)**.
4. Heben Sie mittels und **Check *APPY*Reader (Prüfen des *APPY*Reader)** hervor und drücken Sie **Select (Auswählen).**
5. Heben Sie mittels und ***APPY*Reader QC Kassette** hervor und drücken Sie **Select (Auswählen)**. Die Lade des Readers öffnet sich und es wird der Bildschirm **Insert Kassette (Kassette einlegen)** angezeigt.
   Wenn der Test abgeschlossen ist, wird der Bildschirm ***APPY*Reader QC Kassette** angezeigt.
6. Um das Ergebnis der QC Kassette auszudrucken:
   a. Drücken Sie **Options (Optionen)**.
   b. Heben Sie mittels und **Print Result (Ergebnis drucken)** hervor und drücken Sie **Select (Auswählen)**.
7. Zum Senden des Ergebnisses an ein Laborinformationssystem ziehen Sie das Benutzerhandbuch des *APPY*Reader zu Rate.
8. Drücken Sie **Back (Zurück)**, um zum Bildschirm **Check *APPY*Reader (Prüfen des *APPY*Reader)** zurückzukehren oder drücken Sie , um zum Bildschirm **Main Menu (Hauptmenü)** zurückzukehren.

- Erwartete Werte
    a. Falls die auf der QC Kassette erkannten RFU-Werte (relative Fluoreszenzeinheit) innerhalb des auf dem RFID-Chip der QC Kassette programmierten Akzeptanzbereichs sind, wird das Testergebnis als PASS (BESTANDEN) angezeigt.
    b. Falls die auf der QC Kassette erkannten RFU-Werte außerhalb des auf dem RFID-Chip der QC Kassette programmierten Akzeptanzbereichs sind, wird das Testergebnis als FAIL (FEHLGESCHLAGEN) angezeigt, und der Operator für die Untersuchung von Patientenproben gesperrt. Wiederholen Sie den Test mit einer anderen QC Kassette.
    c. Wenn das Ergebnis der zweiten QC Kassette PASS (BESTANDEN) lautet, fahren Sie mit der Untersuchung der Patientenproben fort.
    d. Falls keine andere QC Kassette verfügbar ist oder falls das Ergebnis der zweiten QC Kassette FAIL (FEHLGESCHLAGEN) lautet, wird der Reader gesperrt. Wenden Sie sich an den technischen Kundendienst von Venaxis unter +1-303-794-2000 oder an Ihren Händler vor Ort, um weitere Unterstützung zu erhalten.

Testen von Patientenproben

- Die *APPY*1 Testkassette vorbereiten
    1. Melden Sie sich als Operator an oder wechseln Sie in den Operatormodus.
    2. Drücken Sie , um den Operator-**Main Menu (Hauptmenü)**-Bildschirm anzuzeigen.
    3. Heben Sie mittels und **Run Test (Testdurchlauf)** hervor und drücken Sie **Select (Auswählen)**.
    4. Geben Sie die Patienten-ID mittels einer der folgenden Methoden ein:
    - *Manuell*, verwenden Sie das numerische Tastenfeld zur Eingabe der Patienten-ID.
        a. Drücken Sie **Keypad (Tastenfeld)** zur Eingabe von Buchstaben, Leerzeichen und Interpunktionszeichen.
        b. Wenn das Tastenfeld auf dem Bildschirm des Readers angezeigt wird, heben Sie mittels , , und das gewünschte Zeichen hervor.
        c. Drücken Sie **Confirm & Next (Bestätigen & Weiter)**, um das markierte Zeichen zur Patienten-ID hinzuzufügen.
        d. Wiederholen Sie gegebenenfalls die Schritte a, b und c.
        e. Wenn die Patienten-ID vollständig ist, drücken Sie **Back (Zurück)** oder wählen Sie **Done (Fertig)** aus, um die Tastenfeldfunktion zu verlassen.
    - *Mithilfe des optionalen externen Barcodelesers* scannen Sie den Patienten-Barcode ein.
    5. Drücken Sie auf dem Bildschirm **Enter Patient ID (Patienten-ID eingeben)** auf **Confirm (Bestätigen)**.
    6. Wenn das WBC-Ergebnis des Patienten vorliegt, geben Sie es ein und drücken Sie **Confirm (Bestätigen)**. Andernfalls drücken Sie **Skip (Überspringen)**. Wenn Sie **Skip (Überspringen)** drücken, werden Sie aufgefordert, den Patienten-WBC nach Abschluss des Tests einzugeben.
    7. Nehmen Sie die Testkassette aus dem Beutel und legen Sie sie in die Kassettenlade.

- Patientenplasmaprobe für das Testen vorbereiten.
    1. Bereiten Sie die Testpuffer- und Testkonjugatfläschchen vor.
    2. Verwenden Sie für jeden Transfer eine neue Einwegpipettenspitze.
    3. Nehmen Sie 10 µl der Patientenplasmaprobe aus dem zentrifugierten K2-EDTA-Röhrchen und achten Sie dabei darauf, die Leukozytenfilmschicht nicht durcheinanderzubringen. Übertragen Sie sie in das Testpufferfläschchen. Verschließen Sie es und mischen Sie es gründlich mit dem Vortex-Mischer oder mischen Sie es manuell.
    4. Übertragen Sie 150 µl der verdünnten Patientenplasmaprobe in das Testkonjugatfläschchen. Mischen Sie es durch 8-10-maliges Auf- und Abpipettieren gut durch, stellen Sie sicher daß das ganze Konjugat resuspendiert ist. Achten Sie darauf, dass keine Luft in das Gemisch gerät, die zu Schaumbildung führt.

- Durchlauf starten
    1. Geben Sie sofort 70 µl des verdünnten Patientenproben-/Antikörperkonjugatgemisches in den Testkassetten-Probenport.
    2. Schließen Sie die Lade vorsichtig. Der Test startet automatisch.
    3. Der Reader zeigt den Teststatus auf dem Bildschirm Run Test (Testdurchlauf) an.
    4. Nach Abschluss des Tests werden Sie aufgefordert, den WBC einzugeben oder zu bestätigen, dass der WBC vor dem Test eingegeben wurde. Die Testkassette muss in dieser Zeit im Reader verbleiben.
    5. Geben Sie den Patienten-WBC erneut ein und drücken Sie **Confirm (Bestätigen)**. Es wird der Bildschirm **Test Result (Testergebnis)** angezeigt.
    6. Drücken Sie **Next (Weiter)** zur Anzeige des Bildschirms **Confirm Patient ID (Patienten-ID bestätigen)**.
    7. Bestätigen Sie, dass die auf diesem Bildschirm angezeigte Patienten-ID richtig ist.
- Ergebnisse ansehen und ausdrucken
    1. Wenn die Patienten-ID richtig ist: drücken Sie **Confirm (Bestätigen)**, um das Testergebnis auf dem Bildschirm **Result List (Ergebnisliste)** anzusehen. Wenn die automatische Druckfunktion des Readers aktiviert ist, wird das Ergebnis automatisch ausgedruckt.
    2. Wenn die Patienten-ID nicht richtig ist:
        - Geben Sie die richtige Patienten-ID ein und drücken Sie **Confirm (Bestätigen)**, um den Bildschirm Patient ID does not match (Patienten-ID stimmt nicht überein) anzuzeigen.
        - Geben Sie die Patienten-ID erneut ein und drücken Sie **Confirm (Bestätigen)**, um das Testergebnis auf dem Bildschirm **Result List (Ergebnisliste)** anzusehen.
    3. Wenn die automatische Druckfunktion des Readers aktiviert ist, wird das Ergebnis automatisch ausgedruckt.
    4. Drücken Sie ⏏, um die Lade auszuwerfen. Entnehmen Sie die Testkassette und entsorgen Sie sie in einem Behälter für biogefährlichen Abfall.

Interpretation der Ergebnisse

*APPY*1 TESTERGEBNIS	INTERPRETATION
NEGATIV/Niedriges Risiko für Appendizitis	Unterhalb des klinischen Entscheidungspunkts für den Test. Der Patient ist einem niedrigen Risiko einer akuten Appendizitis ausgesetzt.
UNSCHLÜSSIG für Appendizitis	Oberhalb des klinischen Entscheidungspunkts für den Test. Unschlüssiges Risiko einer akuten Appendizitis. Siehe Einschränkungen im Folgenden.
UNGÜLTIGES ERGEBNIS ODER FEHLERMELDUNG	Wiederholen Sie den Test. Wenn ein erneuter Test immer noch zu einem ungültigen Ergebnis oder einer Fehlermeldung führt, ziehen Sie das Benutzerhandbuch des *APPY*Reader für Anweisungen zur Fehlerbehebung zu Rate oder wenden Sie sich an den Technischen Support.

Qualitätskontrolle

Integrierte Kontrollfunktionen

- Die Software des Reader enthält einen Initialisierungsselbsttest, der die optischen Motoren kalibriert, das Kassettentransportsystem überprüft, das optische Empfangssystem überprüft und eine Integritätsprüfung der Reader-Einstellungen durchführt. Werden die vorprogrammierten Spezifikationen nicht erfüllt, wird ein ungültiges Ergebnis oder eine Fehlermeldung angezeigt.

Externe Kontrollen

- *APPY*Reader QC Kassette

    Die *APPY*Reader QC Kassette bietet eine Optik- und Systemprüfung für die ordnungsgemäße Funktion des Readers und sollte täglich vor dem Durchlauf von Flüssig-QC-Reagenzien oder Patientenproben durchgeführt

werden. Nur nach erfolgreicher Überprüfung mit der QC Kassette kann mit dem Testen der Patientenproben fortgefahren werden.

- *APPY*1 Control Kit

  Zur Prozesskontrolle sind für den *APPY*1 Test flüssige Qualitätskontrollen verfügbar. Die für jede Kontrolle etablierten Bereiche werden bei jeder Kit-Charge angegeben. Befolgen Sie die mit jedem Kit gelieferte Gebrauchsanweisung, um die Kontrollen bei Bedarf durchzuführen. Die Kontrollen sollten getestet werden:

  » Mindestens einmal pro Monat

  » Bei jedem neuen Los und neuen Versand von *APPY*1 Test Kits

  » Wenn Zweifel bezüglich der Systemintegrität, der Reagenzlagerbedingungen oder der Verlässlichkeit von Testergebnissen bestehen

  » Gemäß den nationalen, Landes- oder örtlichen Richtlinien

  » Gemäß den Qualitätskontrollverfahren Ihres Labors

Einschränkungen

1. Das *APPY*1 Testergebnis **Negativ/Niedriges Risiko für Appendizitis** schließt die Diagnose einer akuten Appendizitis nicht aus. In den frühen Stadien der Akute-Phase-Reaktion (< 24 Stunden ab Einsetzen der Symptome) oder bei fokaler Appendizitis haben die Plasmakonzentrationen von MRP 8/14 und CRP vielleicht noch keine klinisch signifikanten Niveaus erreicht, was zu einem falsch negativen Testergebnis führen kann.
2. Das *APPY*1 Testergebnis **Unschlüssig für Appendizitis** sollte nicht als ein diagnostischer Test für eine akute Appendizitis herangezogen werden oder als "positiv" gedeutet werden, da andere entzündliche Erkrankungen oder Infektionen erhöhte MRP 8/14- und CRP-Plasmakonzentrationen und erhöhte Leukozyten-Werte aufweisen können.
3. Das *APPY*1 Testergebnis basiert auf einem Wert, der mittels eines speziellen Algorithmus unter Verwendung multivariater Eingaben ermittelt wird. Der Wert wird dann mit einem vorgegebenen klinischen Entscheidungspunkt verglichen, um das *APPY*1 Testergebnis zu erzielen.
4. MRP 8/14, CRP und WBC sind bei entzündlichen Erkrankungen wie akuten Infektionen, akuten Gewebeverletzungen und anderen entzündlichen Erkrankungen nicht-spezifisch hochreguliert. Deshalb sollte die Diagnose einer akuten Appendizitis im Kontext der Patientenanamnese und der körperlichen und klinischen Befunde gestellt werden.
5. Intra-individuelle Variationen der CRP-Konzentrationen können von 30-60 % reichen. Die Variabilität der MRP 8/14-Konzentrationen ist auch gut charakterisiert.
6. Fehler bei der Probenverarbeitung können zu falsch negativen oder falsch positiven Ergebnissen führen.

Erwartete Ergebnisse

Der Algorithmus und der klinische Entscheidungspunkt/Cutoff-Wert stammen von einer klinischen Pilotstudie mit 503 Patienten. Basierend auf der ROC-Kurven-Analyse und der klinischen Übereinstimmung mit der Entlassungsdiagnose wurde der klinische Entscheidungspunkt für den *APPY*1 Test festgelegt. Die Patiententestergebnisse unterhalb des Cutoff gelten als NEGATIV/niedriges Risiko einer akuten Appendizitis und die Ergebnisse oberhalb des Cutoff gelten als UNSCHLÜSSIGES Risiko einer akuten Appendizitis.

Klinische Leistung

Die klinische Validierungsstudie des *APPY*1 Systems wurde mit archivierten gefrorenen Plasmaproben durchgeführt. Die Proben wurden während einer früheren prospektiven Open-Label-Beobachtungsstudie an mehreren Standorten zur Evaluierung, Beurteilung, Auswahl und Disposition von Patienten im Alter zwischen 2 und 20 Jahren, die mit Symptomen, die auf eine akute Appendizitis hindeuteten, in der Notfallstation aufgenommen wurden, gesammelt. Den an der Studie teilnehmenden Patienten wurde Blut abgenommen, zu Plasma verarbeitet und dann innerhalb von 2 Stunden eingefroren. Die Proben wurden vor Ort bei ≤ -70 ºC bis zum Versand an Venaxis gelagert, wo sie bis zu den Tests archiviert und bei ≤ -70 ºC gelagert wurden. Im Labor von Venaxis wurden unter Verwendung des *APPY*1 Systems verblindete Tests mit den Proben durchgeführt. Die *APPY*1 Testergebnisse wurden mit denen der ursprünglichen Entlassungsdiagnose (negativ für akute Appendizitis, AA-) oder Histopathologie (positiv für akute Appendizitis, AA+) verglichen.

Es wurden insgesamt 465 Patientenproben während früherer klinischer Pilotstudien entnommen und, wenn die Menge für die gesamte Analyse ausreichend war, in der Validierungsstudie verwendet. Das Alter der Probanden betrug zwischen 2 und 20 Jahren, das durchschnittliche Alter betrug 12,0 ± 4,3 Jahre. Etwa 49 % waren männlich

und 52 % weiblich. 70 % waren hellhäutig, 19 % hispanisch 11 % andere. Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des durchschnittlichen Alters zwischen der AA+ Kohorte (12,5±3,8) und der AA- Kohorte (11,9±4,5).

_APPY_1 Testergebnisse verglichen mit der klinischen Diagnose

_APPY_1 Testergebnis N=465	AA-	AA+	
Unterhalb des Cutoff: NEGATIV/Niedriges Risiko einer AA	154	6	160
Oberhalb des Cutoff: UNSCHLÜSSIG für AA	179	126	305
	333	132	465

Klinische Leistungsdaten

Gemessen	Schätzung (95% KI)
AA Prävalenz	28,4% (24,5 – 32,6)
Sensitivität	95,5% (90,4 – 97,9)
Spezifität	46,2% (41,0 – 51,6)
NPV	96,3% (92,1 – 98,3)
PPV	41,3% (35,9 – 46,9)
Positive Wahrscheinlichkeitsratio	1,78 (1,60 – 1,99)
Negative Wahrscheinlichkeitsratio	0,098 (0,045 – 0,217)

Analytische Leistung

Erkennungsgrenze

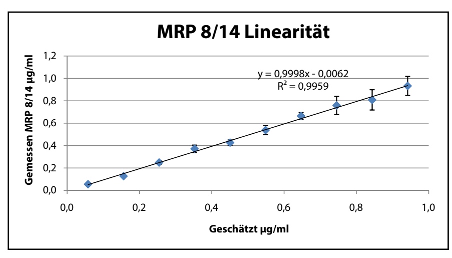
Die Erfassungsgrenze (LOB), die Nachweisgrenze (LOD) und die Bestimmungsgrenze (LOQ) wurden von zwei Operatoren bestimmt, die 3 Chargen _APPY_1Test Kits anhand 6 Plasmaproben und Blindproben _APPY_1Testpuffer 3 Tage lang testeten und die Proben dabei jeden Tag per Randomisierung zuwiesen.

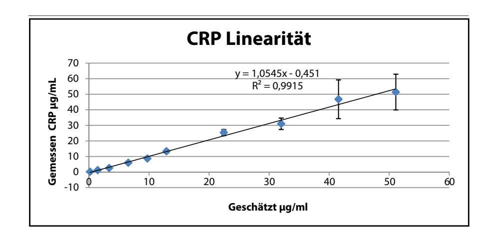
LOD, LOB und LOQ

Grenze	CRP, µg/mL	MRP, µg/mL
Erfassungsgrenze	0,201	0,030
Nachweisgrenze	0,254	0,045
Bestimmungsgrenze	0,341	0,064

Linearität

Die Linearität wurde für jedes Analyt für ein Intervall von etwa der LOD/LOQ bis zur oberen Abrundungsgrenze des Assay nachgewiesen. Der Assay ist für beide Analyte im Bereich des klinischen Cutoff-Werts linear. Der MRP-Assay ist von 0,052 bis 0,933 µg/ml linear; der CRP-Assay ist von 0,187 bis 51,4 µg/ml linear. Bei Verwendung von CRP-LOD als unterem Wert ist der CRP-Assay von 0,254 µg/ml bis 51,4 µg/ml linear.





Präzision

Die Treffsicherheit des *APPY*1 Tests wurde gemäß der CLSI Richtlinie EP-5A2, "Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline" (Evaluierung der Präzisionsleistung quantitativer Messmethoden; Genehmigte Richtlinie) evaluiert. Es wurden fünf Plasmaproben zwischen LOQ und dem Cutoff (*APPY*1 Testergebnis von 4,0) bei oder nahe des Cutoff und mit Intervallen oberhalb des Cutoff 20 Tage lang mit 2 Durchläufen pro Tag und 2 Wiederholungsläufen pro Durchlauf durch einen Operator getestet. Die Proben wurden 5 Readern per Randomisierung an jedem Testtag zugewiesen. Zur Ermittlung des *APPY*1 Testergebnisses wurde jeder Probe ein fixer WBC zugewiesen. Der Gesamtvariationskoeffizient in Prozent (% VK) reichte von 0,0 bis 2,8 % für das *APPY*1 Testergebnis, 6,5 bis 12,0 % für MRP 8/14 und 4,8 bis 15,1 % für CRP. Nahe des etablierten Cutoffs waren die % VKs für MRP 8/14 und CRP ≤ 10,6%.

Präzisionstest: *APPY*1 Testergebnis mit fixem WBC

Probe	N	*APPY1 Testergebnis (Mittelwert)*	Innerhalb des Durchlaufs		Zwischen den Durchläufen		Gesamt	
			SD	% VK	SD	% VK	SD	% VK
1	80	3,2	0,000	0,0	0,000	0,0	0,000	0,0
2	80	3,9	0,000	0,0	0,000	0,0	0,000	0,0
3	80	4,0	0,050	1,2	0,000	0,0	0,050	1,2
4	80	4,1	0,037	0,9	0,027	0,7	0,046	1,1
5	80	5,2	0,143	2,8	0,000	0,0	0,148	2,8

Präzisionstest: MRP 8/14 Konzentration

Parameters		Sample				
		1	2	3	4	5
MRP 8/14 µg/mL						
Mittelwert		0,10	0,15	0,24	0,31	0,52
Wiederholbarkeit (innerhalb des Durchlaufs)	SD	0,006	0,009	0,024	0,016	0,058
	% VK	6,3	6,1	10,0	5,1	11,2
Zwischen den Durchläufen	SD	0,000	0,007	0,002	0,012	0,000
	% VK	0,0	4,5	0,7	3,8	0,0
Gesamt	SD	0,006	0,011	0,025	0,021	0,062
	% VK	6,5	7,1	10,6	6,9	12,0

Präzisionstest: CRP-Konzentration

Parameters		Sample				
		1	2	3	4	5
CRP µg/mL						
Mittelwert		0,58	2,31	5,06	5,25	18,88
Wiederholbarkeit (innerhalb des Durchlaufs)	SD	0,027	0,126	0,341	0,364	2,953
	% VK	4,6	5,5	6,7	6,9	15,6
Zwischen den Durchläufen	SD	0,013	0,097	0,280	0,262	0,000
	% VK	2,3	4,2	5,5	5,0	0,0
Gesamt	SD	0,028	0,149	0,453	0,453	2,851
	% VK	4,8	6,5	8,6	8,6	15,1

Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit wurde im Labor von Venaxis von 3 Operatoren untersucht, wobei jeder über einen eigenen Reader verfügte und gegenüber den Ergebnissen der anderen Operatoren verblindet war. Jede Kombination aus Operator und Reader galt als separater "Standort", was insgesamt 3 Standorte ergab. Jeder Operator testete 5 Plasmaproben plus 2 Kontrollen 3 Tage lang mit 2 Durchläufen pro Tag und 2 Wiederholungsläufen pro Durchlauf. Die Probenreihenfolge wurde bei jedem Testdurchlauf geändert. Zur Ermittlung der *APPY*1 Testergebnisse wurde jeder Probe ein fixer WBC-Wert zugewiesen. Für die Testergebnisse mit dem *APPY*1 betrug der % VK innerhalb des Durchlaufs (Wiederholbarkeit) ≤ 3,4 %, der % VK zwischen den Durchläufen betrug ≤ 0,9 %, der % VK zwischen den Tagen betrug ≤ 0,7 % und der % VK zwischen den Operatoren/Standorten betrug ≤ 0,5 %. Die Gesamtungenauigkeit (Reproduzierbarkeit) betrug ≤ 3,4 %. Die Ergebnisse für den *APPY*1 Test, MRP 8/14 und CRP sind im Folgenden aufgeführt:

Reproduzierbarkeitstest: *APPY*1 Testergebnis mit fixem WBC

Parameters		Sample				
		1	2	3	4	5
***APPY*1 Testergebnis**						
Mittelwert		3,2	3,9	4,0	4,2	5,4
Wiederholbar-keit (innerhalb des Durchlaufs)	SD	0,014	0,019	0,048	0,049	0,168
	% VK	0,4	0,5	1,2	1,2	3,1
Zwischen den Durchläufen	SD	0,004	0,010	0,019	0,017	0,049
	% VK	0,1	0,3	0,5	0,4	0,9
Zwischen den Tagen	SD	0,005	0,014	0,010	0,012	0,036
	% VK	0,1	0,4	0,2	0,3	0,7
Zwischen Operatoren	SD	0,003	0,005	0,011	0,010	0,030
	% VK	0,1	0,1	0,3	0,3	0,5
Reproduzierbar-keit (gesamt)	SD	0,015	0,026	0,054	0,054	0,182
	% VK	0,5	0,7	1,3	1,3	3,4

Reproduzierbarkeitstest: MRP 8/14 Konzentration

Parameters		Sample				
		1	2	3	4	5
MRP 8/14 µg/mL						
Mittelwert		0,10	0,15	0,25	0,34	0,59
Wiederholbarkeit (innerhalb des Durchlaufs)	SD	0,003	0,010	0,029	0,026	0,656
	% VK	2,9	6,6	11,5	7,7	11,1
Zwischen den Durchläufen	SD	0,002	0,005	0,009	0,008	0,013
	% VK	1,9	3,1	3,5	2,3	2,3
Zwischen den Tagen	SD	0,003	0,007	0,006	0,007	0,017
	% VK	2,6	4,7	2,4	2,0	3,0
Zwischen Operatoren	SD	0,010	0,002	0,006	0,006	0,015
	% VK	9,6	1,6	2,5	1,7	2,5
Reproduzierbarkeit (gesamt)	SD	0,009	0,013	0,031	0,029	0,071
	% VK	8,6	8,8	12,6	8,4	12,0

Reproduzierbarkeitstest: CRP-Konzentration

Parameters		Sample				
		1	2	3	4	5
CRP µg/mL						
Mittelwert		0.63	2.52	5.55	5.94	24.34
Wiederholbarkeit (innerhalb des Durchlaufs)	SD	0.039	0.166	0.309	0.568	3.375
	%CV	6.1	6.6	5.6	9.6	13.9
Zwischen den Durchläufen	SD	0.016	0.130	0.281	0.228	1.226
	%CV	2.5	5.2	5.1	3.8	5.0
Zwischen den Tagen	SD	0.012	0.116	0.065	0.132	0.743
	%CV	1.9	4.6	1.2	2.2	3.1
Zwischen Operatoren	SD	0.009	0.048	0.099	0.121	0.902
	%CV	1.4	1.9	1.8	2.0	3.7
Reproduzierbarkeit (gesamt)	SD	0.044	0.245	0.434	0.638	3.776
		7.0	9.7	7.8	10.7	15.5

Interferenz

Es wurden gepoolte Plasmaproben mit niedrigen, mittleren und hohen Konzentrationen von MRP 8/14 und CRP auf Interferenz durch Hämoglobin, Bilirubin (konjugiert und unkonjugiert), Lecithin, humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA), Rheumafaktor (RF) und Immunglobulin G (IgG) untersucht. Die Kontrollwerte für jeden Plasmapool (N, M, H) wurden mittels des Mittelwerts von 3 Replikatmessungen ermittelt. Die Auswirkung jeder störenden Substanz wurde mittels des Mittelwerts von 3 Replikatmessungen mit jedem Plasmapool ermittelt. Jedem Plasmapool wurde ein fixer WBC-Wert zugeteilt, um das *APPY*1 Testergebnis zu ermitteln. Dem niedrigen Plasmapool wurde ein WBC-Wert von 4 zugeordnet, dem mittleren Pool wurde ein WBC-Wert von 7 zugeordnet und dem hohen Plasmapool wurde ein WBC-Wert von 10 zugeordnet, was *APPY*1 Testergebnisse von 3,1, 3,6 bzw. 4,6 ergab. Das *APPY*1 Testergebnis ergab keine signifikante Interferenz für irgendeine der störenden Substanzen, alle Differenzen lagen unterhalb 10 %. Es gab jedoch eine potenzielle Interferenz, die bei niedrigen Konzentrationen von MRP 8/14 nachgewiesen wurde bei Verwendung von unkonjugiertem Bilirubin in diesen Testkonzentrationen. Wie in der nachstehenden Abbildung gezeigt, hat diese Interferenz eine nur sehr geringe Auswirkung auf das *APPY*1 Testergebnis. Des Weiteren wurde eine Interferenz bei niedrigen Konzentrationen von CRP beim Vergleich von RF-positiven Plasmaproben mit ihren Kontrollen nachgewiesen. Unabhängig von den Testpools wurden jedoch in dieser Probe niedrige CRP-Konzentrationen durch einen Immunblot nachgewiesen. Bei Testen einer reineren RF-Quelle wird die unten gezeigte prozentuale Differenz reduziert. Ein ähnliches Ergebnis wurde mit allen MRP 8/14-Konzentrationen beim Testen der Störsubstanz IgG erzielt. Das gereinigte IgG erwies sich als mit MRP 8/14 kontaminiert und es zeigte sich, dass bei Erlangen eines reineren Quellmaterials die unten gezeigten Auswirkungen der Interferenz ebenfalls reduziert sein sollten.

Interferenztest: *APPY*1 Test

Potenzielle Störsubstanz	Konzentration	Niedriger Pool *APPY*1 Test Wert = 3,1	Mittlerer Pool *APPY*1 Test Wert = 3,6	Hoher Pool *APPY*1 Test Wert = 4,6
		Unterschied in % zur Kontrollprobe oder NSD		
Hämoglobin	2 g/L	0,69	-0,79	-0,08
Bilirubin, unkonjugiert	342 µmol/L	1,37	0,56	1,78
Bilirubin, konjugiert	342 µmol/L	-0,28	-1,52	-1,80
Lecithin	11.1 mmol/L	0,38	-0,09	0,17
HAMA	153.3 ng/mL	0,24	-0,93	-2,18
Rheumafaktor	60 IU/mL	0,06	0,42	-1,99
IgG	52.8 mg/mL	5,55	7,06	4,30

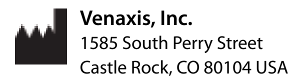
Die *APPY*1 Testkassette ist für den U.S. Exportmarkt freigegeben.

REFERENCES

1. EU Market Study by Venaxis, Inc. (Benelux, France, Italy, Germany, UK), 2012.
2. Venaxis analysis of data from: National Hospital Ambulatory Medical Care Survey, 2010. Available at: http://www.cdc.gov/nchs/ahcd/ahcd_questionnaires.htm#public_use. Accessed November 2012.
3. Addiss D, et al. The Epidemiology of Appendicitis and Appendectomy in the United States. American Journal of Epidemiology. 1990;132:910-25.
4. Becker, et al. Atypical Clinical Features of Pediatric Appendicitis. Academic Emergency Medicine. 2007;14:124-129.
5. Brennan G. Pediatric Appendicitis: Pathophysiology and appropriate use of diagnostic imaging. Canadian Journal of Emergency Medicine. 2006;8:425-432.
6. Kharbanda, et al. A Clinical Decision Rule to Identify Children at Low Risk for Appendicitis. Pediatrics. 2005;116:709-716.
7. Huckins DS, et al. A novel biomarker panel to rule out acute appendicitis in pediatric patients with abdominal pain, American Journal of Emergency Medicine. (in press), http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2013.06.016.
8. Cardall, et al. Clinical Value of the Total White Blood Cell Count and Temperature in the Evaluation of Patients with Suspected Appendicitis. Academic Emergency Medicine. 2004;11:1021-1027.
9. Hennelly K and Bachur R. Appendicitis Update. Current Opinion Pediatrics. 2011;23:1-5.
10. Wan M, et al. Acute Appendicitis in Young Children: Cost Effectiveness of US versus CT in Diagnosis – A Markov Decision Analytical Model. Radiology. 2009;250:378-386.
11. Glatter R. What role do imaging studies play in diagnosing pediatric appendicitis in the ED? MedScape Emergency Medicine, Web MD. June 18, 2010. Available at: http://www.medscape.com/viewarticle/723549. Accessed April 9, 2012.
12. Stoker J, et al. Imaging patients with acute abdominal pain. Radiology. 2009;253:31-46.
13. Bachur R, et al. Advanced Radiologic Imaging for Pediatric Appendicitis: 2005-2009 Trends and Outcomes. Journal of Pediatrics. 2011.
14. Menoch M, et al. Trends in Computed Tomography Utilization in the Pediatric Emergency Department. Pediatrics. 2012:129:e690-e697.
15. Bealer J and Colgin M. S100A8/A9: A potential New diagnostic Aid for Acute Appendicitis. Academic Emergency Medicine. 2010:17:333-336.
16. Mills A, et al. Diagnostic Characteristics of S100A8/A9 in a Multicenter Study with Patients With Acute Right Lower Quadrant Abdominal Pain. Academic Emergency Medicine. 2012;19:48-55.
17. Kharbanda A, et al. Novel Serum and Urine Markers for Pediatric Appendicitis. Academic Emergency Medicine. 2012;19:56-62.
18. Thuijl G, et al. A Pilot study on potential new plasma markers for diagnosis of acute appendicitis. 2010.
19. Shindoh J, et al. Diagnostic Power of Inflammatory Markers in Predicting Severity of Appendicitis. Hepato-Gastroenterology. 2011;58:2003-2006.
20. Cole M, Maldonado N. Evidence-Based Management of Suspected Appendicitis in the Emergency Department. Emergency Medicine Practice. 2011;13:1-32.
21. Siddique K, et al. Diagnostic accuracy of white cell count and C-reactive protein for assessing the severity of paediatric appendicitis. Journal of the Royal Society of Medicine. 2011;2:59.
22. Doraiswamy NW. Progress of acute appendicitis: a study in children. British Journal of Surgery 1978;65:877-9.

Symbol Key: Symbolschlüssel: Leyenda de los símbolos: Légende des symboles: Descrizione dei simboli: Verklaring van symbolen:

Symbol Symbol Símbolo Symbole Simbolo Symbool	EN DE ES FR IT NL	Used for Verwendet für Significa Utilisé pour Spiegazione Gebruikt voor	CE	CE Mark CE-Zeichen Marca CE Marque CE Marcatura CE CE-markering	CONT	Contents Inhalt Contenido Contenu Contenuto Inhoud


Venaxis, Inc.
1585 South Perry Street
Castle Rock, CO 80104 USA

www.venaxis.com
Tel: +1-303-794-2000
Fax: +1-303-798-8332



Emergo Europe
Molenstraat 15
2513 BH, The Hague,
The Netherlands

The *APPY*1 Test Kit is for U.S. Export Only.